

LAS NODRIZAS DE LOS LINFOCITOS T (*)

María Guadalupe Reyes-García (1)(**)

Sandra Robles-Martínez (2)

Fernando García Tamayo (1)

RESUMEN

El timo es un órgano esencial del sistema inmune que recibe los linfocitos T inmaduros que proceden de la médula ósea y se ocupa de eliminar aquellos defectuosos y auto-reactivos, al mismo tiempo que estimula la maduración de los restantes, principalmente los linfocitos T colaboradores y reguladores. Las células nodrizas del timo son células epiteliales que endocitan los linfocitos T inmaduros mediante la invaginación de la membrana y los conservan en vacuolas que expresan tanto caveolinas como moléculas Clase II del MHC. Es probable que las selecciones positiva y negativa de los linfocitos T inmaduros dependan del reconocimiento de esos antígenos, unidos o no a péptidos propios. El proceso de la maduración y selección de los linfocitos T dentro del timo se encuentra modulado por los sistemas nerviosos central y vegetativo. Algunas enfermedades por hipersensibilidad mediadas por linfocitos T pueden tener su origen en un desbalance de esa modulación y/o un trabajo deficiente de sus células nodrizas.

Palabras Claves: Timo, células nodrizas, linfocitos T reguladores, interacciones neuro-inmunológicas.

The nurse cells of T-lymphocytes

ABSTRACT

The thymus is an essential organ of the immune system that receives the immature T-lymphocytes coming from the bone marrow. It eliminates defective or auto-reactive lymphocytes and stimulates the maturation of the rest, mainly the helper and regulatory T-cells. The nurse cells of the thymus are epithelial cells that endocytose immature T-lymphocytes by invaginating their membrane and conserving them in vacuoles that express caveolins and MHC Class II antigens. It is likely that positive and negative selection of immature T-lymphocytes depend on the recognition of those MHC antigens. The intra-thymic process of maturation and selection of T lymphocytes is modulated by the central and vegetative nervous systems. Some T-lymphocyte-mediated hypersensitivity diseases may have their origin on the unbalanced thymic modulation and/or a deficient work of the thymic nurse cells.

Key Words: Thymus, nurse cells, regulatory T-lymphocytes, neuro-immunological interactions.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 18 DE MAYO DEL 2009 Y ACEPTADO EL 27 DE NOVIEMBRE DEL 2009.

LOS LINFOCITOS

Los linfocitos son las células que reconocen antígenos extraños, responden contra ellos y se encargan de eliminarlos provocando reacciones inflamatorias a su alrededor. Son las células que nos proporcionan inmunidad. Han sido divididas en dos poblaciones principales, T y B, cada una de ellas subdividida a su vez en varias subpoblaciones, de las cuales una de las más importante es la de los linfocitos T reguladores (Treg) que modulan negativamente

la actividad de todos los demás¹. Los linfocitos son la punta de lanza de los mecanismos de defensa específicos, celulares y humorales, del sistema inmune de los vertebrados. Se encuentran circulando en la sangre periférica y en la linfa, pero también se desplazan extra-vascularmente infiltrados en la matriz extracelular de todo el cuerpo de los vertebrados. Se forman en el tejido hematopoyético de la médula ósea y maduran en diversos

(1) Laboratorio de Inmunología, Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM.

(2) Laboratorio de Investigación en el Posgrado, FES-Cuautitlán, UNAM.

(*) Este trabajo se realizó con el apoyo al Proyecto IN-203508, proporcionado por la Dirección General de Apoyo al Personal Académico (DGAPA) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

(**) Autor a quien debe dirigirse la correspondencia (mgreyes@correo.unam.mx).

órganos linfoides, de los cuales el timo es el más importante.

EL TIMO

Es un órgano esencial para el sistema inmune porque recibe constantemente linfocitos T inmaduros y los estimula para que maduren y después salgan hacia la circulación, al mismo tiempo que elimina los linfocitos T defectuosos y los que son auto-reactivos. Recientemente han comenzado a ser descubiertas las células y las moléculas que controlan los flujos de linfocitos inmaduros y maduros que entran y salen del timo, respectivamente². Del trabajo del timo depende la competencia del sistema inmune y, sin embargo, sus actividades no se mantienen constantes durante toda la vida. El tamaño y las funciones del timo comienzan a declinar de una manera fisiológica poco tiempo después del nacimiento. A partir de la adolescencia y mientras se mantiene la producción de las hormonas sexuales, el timo acelera su involución y disminuye paulatinamente su contenido de linfocitos T a una tasa anual del 3-5%. Durante la vejez, continúa disminuyendo la cantidad de linfocitos en el timo, pero ahora a una tasa del 1% anual³.

A medida que avanza la edad, el timo aumenta significativamente su contenido de tejido fibroso y grasa, de modo que disminuye sus funciones de madurar células jóvenes y eliminar células aberrantes. Por la deficiencia en la maduración disminuyen las cantidades de linfocitos T competentes que salen del timo hacia la circulación para mantener la vigilancia inmunológica. Por la deficiencia en la eliminación de células auto-reactivas, con la edad deben aumentar las funciones de los linfocitos T reguladores que ahora deben controlar aquellos linfocitos T capaces de reconocer lo propio y que no fueron eliminados por el timo. Todos estos cambios progresivos se relacionan con un aumento en la susceptibilidad para adquirir varias enfermedades que tienen un fondo inmunológico. Algunos autores han sugerido que el timo es una especie de “reloj biológico” que se puede utilizar para caracterizar y estudiar las diferentes etapas del ciclo vital⁴.

Para poder llevar a cabo sus múltiples y especializadas funciones, el timo contiene varias subpoblaciones de células diferentes, cada una con distintos orígenes, grados de maduración, actividades y destinos. Según sus funciones, esas células han sido bautizadas con nombres informales o coloquiales, tales como asesinas, apoyadoras, colaboradoras, supresoras, reguladoras, presentadoras, de memoria, progenitoras, nodrizas, etc. Su número, madurez y grado de actividad dependen de numerosos factores que derivan tanto de su propio microambiente como del exterior. Las células del timo se estimulan por numerosos factores endógenos, pero también reciben constantemente una gran cantidad de señales exógenas proporcionadas por la inervación del órgano a través del sistema neurovegetativo y por las hormonas del sistema endocrino⁵.

EL PROBLEMA

Cuando el timo reduce su tamaño de una manera fisiológica

durante la edad adulta (por ejemplo durante el embarazo o el envejecimiento), su decaimiento está modulado. En esos casos, la memoria inmunológica y los linfocitos T reguladores ayudan para que, a pesar de la involución del timo, las principales funciones del sistema inmune se conserven a un nivel que no implica riesgos.

Sin embargo, conservar el equilibrio es una tarea difícil. A cualquier edad se pueden presentar enfermedades que evolucionan hacia la cronicidad y que han sido relacionadas con un funcionamiento deficiente del timo o con el desarreglo de la actividad reguladora de algunas de sus células⁶. Los casos más conocidos son las reacciones de hipersensibilidad como las alergias, las enfermedades autoinmunes como el lupus, la artritis reumatoide o la diabetes de los jóvenes o las enfermedades degenerativas y el cáncer a una edad avanzada.

Tomando en cuenta que la población de células del timo es muy heterogénea, es probable que al involucionar este órgano queden comprometidas las funciones de distintas células y que tal disfunción afecte al sistema inmune de una manera diferente, según la edad de la persona, el mecanismo inductor de la involución, el tiempo o la gravedad de la misma, el grado de maduración de las células, etc. El timo ha dejado de ser visto como una simple masa de tejido linfóide para convertirse en el punto de reunión de un conjunto de células distintas que tienen funciones diferentes. Actualmente, apenas se comienzan a conocer las principales funciones de algunas de sus poblaciones de células y se ha iniciado la exploración del significado que puede tener la falta de alguna de ellas o una alteración en su desarrollo⁷. Las células nodriza del timo son un buen ejemplo de lo anterior.

LAS NODRIZAS

Se acostumbra calificar como “nodrizas” aquellas células que se especializan en unirse a otras para ayudarlas a desarrollarse. Las células del músculo esquelético de individuos infectados con *Trichinella spiralis* son un ejemplo clásico de células nodrizas. Cuando son infectadas conservan las larvas del parásito en su citoplasma, se rodean de nuevos vasos capilares o sinusoides alrededor y, de este modo, proporcionan al parásito que tienen a su cuidado los nutrientes del hospedero, que los padres de la *Trichinella* no le pueden dar. Para completar su trabajo de protección de esos “hijos adoptivos”, las células del músculo evitan que la larva sea reconocida, atacada o eliminada por las células del sistema inmune⁸.

Algunos macrófagos de la médula ósea también trabajan como células nodrizas. Ellos secretan factores que estimulan el crecimiento y desarrollo de los eritrocitos inmaduros o eritroblastos recién formados, al mismo tiempo que se especializan en absorberles el núcleo y dejarlos preparados para transportar oxígeno⁹. Otras células, con funciones parecidas a las de las nodrizas, han sido encontradas en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide, en los cuales promueven la protección de linfocitos auto-reactivos, para que continúen su

producción de autoanticuerpos y para que no mueran por apoptosis y puedan continuar produciendo una gran cantidad de citocinas pro-inflamatorias. De este modo su trabajo como nodrizas ayuda a la persistencia de la inflamación articular¹⁰.

Finalmente, en el timo han sido encontradas otras células nodrizas que son diferentes a las anteriores y que están relacionadas con la maduración de una parte de los linfocitos del sistema inmune. Por eso sus funciones son muy importantes y ellas son el objetivo de esta revisión.

Las células nodrizas del timo endocitan los linfocitos T inmaduros que proceden de la médula ósea y los encierran en vacuolas, en donde los estimulan para que maduren¹¹. Una vez completado ese proceso, las células nodriza permiten que salga de su citoplasma solo una parte de los linfocitos T que han madurado, los cuales pasan enseguida a la circulación periférica. Las células nodrizas no permiten que salga del timo la otra parte de los linfocitos T, porque detecta que son auto-reactivos y, por su potencial peligrosidad les induce la muerte por apoptosis al mismo tiempo que estimula la fagocitosis de sus restos.

Se puede observar por estos ejemplos que la función de nodrizas que asumen algunas células generalmente es una ayuda para el desarrollo y la sobrevivencia de otras células propias. Sin embargo, en varios casos más el trabajo de las nodrizas puede ser aprovechado como una oportunidad para aumentar la invasividad de parásitos o la multiplicación de células extrañas o degeneradas. En este último caso, el trabajo de las nodrizas es perjudicial y puede facilitar la lesión de los tejidos y el inicio de enfermedades. Por eso, si una nodriza se vuelve incompetente se puede detener una infección, pero también otras nodrizas incompetentes pueden impedir la maduración de células que son necesarias para conservar la salud o pueden permitir la sobrevivencia de células auto-reactivas más allá de los límites tolerables.

El presente trabajo expone el punto de vista de los autores sobre la importancia de las células nodriza del timo. Estas células se conocen desde hace poco tiempo y su significado biológico aún se discute. Hasta ahora lo más importante sobre ellas ha sido que en sus microambientes tímicos se han encontrado factores de transcripción, como Foxp3 y el factor regulador de la autoinmunidad (AIRE), que son necesarios para el desarrollo de los linfocitos T reguladores¹². Por esta razón, las nodrizas de los linfocitos T comienzan a ser señaladas como las culpables de la aparición de algunas enfermedades que hasta hace poco habían sido atribuidas exclusivamente a un trabajo deficiente de los linfocitos T reguladores¹³.

Para nosotros, este trabajo permite definir una parte del marco teórico que tienen los proyectos de investigación que actualmente estamos desarrollando con la finalidad de estudiar los factores involucrados sobre la involución del timo, sus efectos sobre el desarrollo de los linfocitos T reguladores y la aplicación de tratamientos para corregir los desórdenes inmunológicos asociados.

LAS NODRIZAS DEL TIMO

Las células nodrizas de los linfocitos T (CNT) anidadas en el timo fueron descritas por primera vez en 1980¹⁴ y rápidamente se publicaron otros trabajos que las caracterizaron¹⁵ y las identificaron como células que contenían en su citoplasma 20-50 o más linfocitos¹⁶. Desde entonces y hasta la fecha, su existencia ha sido discutida porque algunos autores opinan que es muy difícil que una célula pueda internalizar tantas células de otra estirpe y mantenerlas vivas en su citoplasma¹⁷.

Al estudiar su localización dentro de los nódulos del timo, las CNT han sido localizadas en la región cortical. Sin embargo, parecen desplazarse desde esas regiones más externas o subcapsulares hacia la zona más interna donde la región cortical se une a la medular. Los timocitos encontrados en el interior de las CNT subcapsulares expresan marcadores de los linfocitos más inmaduros (son células doble negativas, CD4⁻, CD8⁻), mientras que los timocitos separados de las CNT que van migrando hacia la médula son células doble positivas (CD4⁺, CD8⁺), con un mayor grado de maduración.

EL CUIDADO DE LOS INOCENTES

Los primeros trabajos sobre las CNT mostraron que son células epiteliales¹⁵ que expresan queratina y contienen en su citoplasma numerosos linfocitos encerrados en vacuolas especializadas llamadas caveolas las cuales son el resultado de las invaginaciones de la membrana plasmática¹⁴. Tanto en la superficie de la membrana de las células nodriza como en la membrana de las caveolas se han encontrado las moléculas de adhesión llamadas caveolinas así como también antígenos de histocompatibilidad clase II¹⁸. El hallazgo anterior sugiere que los linfocitos inmaduros o inocentes, que apenas comienzan a expresar los receptores $\alpha\beta$ TCR y que por lo tanto nunca han tenido la oportunidad de reconocer antígenos, tienen sus primeras sinapsis inmunológicas con los productos clase II del MHC que encuentran en la superficie interna de la membrana de las caveolas de las CNT.

Ese reconocimiento de moléculas MHC Clase II es un evento crítico para la selección positiva de un gran número de timocitos inmaduros $\alpha\beta$ TCR¹⁹. La selección positiva induce la liberación hacia el exterior de las células nodrizas de un gran número de linfocitos T inmaduros CD4⁺CD8⁺ que van a continuar su desarrollo fuera de las CNT. El resto de los linfocitos T intra-tímicos no abandona las células nodriza y muere dentro de ellas. A pesar de que las CNT expresan los antígenos de histocompatibilidad Clase II, hasta ahora no ha sido posible demostrar que ellas tienen marcadores de macrófagos o de células dendríticas y más bien se han clasificado como células epiteliales.

La observación de que el grado de maduración de los timocitos intra-caveolares se modifica a medida que las CNT avanzan hacia la médula, ha sido otro hallazgo que permite sostener la hipótesis de que las nodrizas del timo ayudan a la formación de nuevos linfocitos T maduros. Colocadas en medio de cultivo, las CNT se adhieren al fondo de los pozos de las placas de cultivo y entonces

liberan al medio los linfocitos CD4+CD8+ viables que contenían sus vacuolas. Diferentes autores están de acuerdo en proponer que la principal actividad de las nodrizas del timo parece ser la selección de los timocitos inocentes que no van a morir por apoptosis²⁰.

En otros experimentos *in vitro*, cuando los timocitos inmaduros doble positivos son separados de sus nodrizas y posteriormente cultivados, se ha observado que tienen aumentada su expresión de Bcl-2²¹ y esto ha permitido sugerir que probablemente por esa razón son menos susceptibles a la apoptosis y, además, que las nodrizas son las responsables de estimular esa protección. Sin embargo, los resultados anteriores no prueban que la mayor expresión de Bcl-2 y la prolongación de la supervivencia en el timo impida más adelante la selección negativa por apoptosis de esas células ni tampoco asegura que ellas van a continuar madurando hasta llegar a ser linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺¹⁹.

EL BESO DE LA MUERTE

Si bien las nodrizas del timo pueden ser una ayuda para la maduración de una parte de los linfocitos T que llegan al timo, en otros casos sus cuidados también pueden ser una experiencia fatal que provoca la muerte por apoptosis de otros timocitos. El hallazgo de que las CNT expresan moléculas de histocompatibilidad clase II sobre la membrana plasmática sugiere que ellas pueden presentar antígenos propios a los timocitos. Diversos trabajos¹⁹ han demostrado que las nodrizas del timo permiten la entrada a su citoplasma de timocitos inmaduros, los cuales quedan encerrados en vacuolas en donde van a utilizar sus $\alpha\beta$ TCR para reconocer los complejos de péptidos/MHC-II. La unión del TCR del timocito al complejo MHC Clase II/péptido propio es una sinapsis esencial, casi un beso de muerte, para la selección negativa que elimina o inactiva los timocitos que expresan $\alpha\beta$ TCR auto-reactivos, es decir potencialmente peligrosos²². Los timocitos que participan en esta sinapsis fatal no abandonan la célula nodriza sino que permanecen en las vacuolas de su citoplasma, en el interior de las cuales se convierten en cuerpos apoptóticos.

Por otra parte, la CNT que retiene timocitos auto-reactivos en su citoplasma está preparada para la eliminación de esas células muertas o de sus cuerpos apoptóticos. Por microscopía electrónica se ha observado que el citoplasma de las CNT también contiene macrófagos que, en el interior de la célula nodriza, van a fagocitar y eliminar los restos de los timocitos auto-reactivos que mueren por apoptosis²³. Más recientemente, otros autores²⁴ han observado que alrededor de las CNT se encuentran macrófagos dendríticos, parecidos a las células dendríticas, que también colaboran con la función exterminadora de las CNT mediante la fagocitosis y digestión de los restos de los timocitos muertos por apoptosis y liberados al exterior.

La nodriza tiene, por consiguiente, una función crítica, ya que va a decidir cuáles timocitos deben morir porque podrían desarrollarse como células auto-reactivas y cuáles van a sobrevivir para contribuir a la defensa. Los desórdenes en este

mecanismo han sido relacionados con una deficiencia en la selección negativa y muerte por apoptosis de las células auto-reactivas potencialmente responsables de la autoinmunidad. Pero también se ha propuesto que, en otros casos, el timo puede dejar de formar un número adecuado de linfocitos T reguladores o los elimina a una tasa superior a la fisiológica. La disminución de los linfocitos Treg en la sangre circulante también ha sido relacionada con la aparición de respuestas autoinmunes.

Se han publicado algunos resultados que sugieren una relación entre la autoinmunidad y un probable desorden intra-tímico en la maduración de los linfocitos Treg dentro de las células nodrizas. Se puede citar que en el microambiente de las nodrizas del timo se han encontrado factores de transcripción como Foxp3 y AIRE (factor regulador de la autoinmunidad) que son marcadores de los Treg¹².

LA REGULACIÓN DE LOS REGULADORES

Si las actividades de los linfocitos T y B efectores de la respuesta del sistema inmune están controladas por los linfocitos T reguladores y si éstos, a su vez, se desarrollan bajo la modulación de las células nodrizas del timo, entonces la pregunta siguiente tiene que ver con la identidad de las células que deben modular el trabajo de las nodrizas. Para poder contestar esta última pregunta, la mayoría de los investigadores han dirigido sus estudios al exterior del timo, concretamente al sistema nervioso.

En las últimas décadas ha aumentado considerablemente el conocimiento sobre las interacciones entre los sistemas nervioso e inmune²⁵. El timo, lo mismo que los otros órganos del sistema inmune, se encuentra densamente innervado y está conectado con el sistema nervioso gracias a que sus células expresan receptores para varios neurotransmisores, incluyendo los mediadores parasimpáticos como la acetilcolina y los mediadores simpáticos como la nor-epinefrina.

Los linfocitos T intra-tímicos que están localizados en la unión córtico-medular de los nódulos expresan receptores y transportadores para la dopamina²⁶, receptores $\alpha 1$ y β -adrenérgicos²⁷ y seguramente receptores para varios neurotransmisores más, a través de los cuales el sistema nervioso ejerce un control sobre las funciones de maduración y selección que se llevan a cabo en el microambiente tímico.

Parece probable que estos mediadores modulen el trabajo de las células que, dentro del timo, trabajan como células presentadoras de antígenos propios²⁸. Entre las principales células presentadoras se encuentran las células nodrizas y las células dendríticas. La capacidad de las células nodrizas para expresar o no los genes que codifican para ciertos antígenos propios y presentarlos a los linfocitos inmaduros es un evento decisivo en la instalación de la tolerancia inmunológica. Ante una insuficiencia en ese tipo de presentación de antígenos propios y la pérdida de la tolerancia hacia los mismos ha sido propuesta la posibilidad de “vacunar” al timo con cDNA de auto-antígenos⁵.

Pero actualmente la atención se encuentra dirigida principalmente al trabajo regulador que los neurotransmisores pueden llevar a cabo sobre las células T reguladoras de la respuesta del sistema inmune²⁹. En estas interacciones bidireccionales entre los sistemas nervioso e inmune, es probable que las células nodrizas del timo también expresen receptores para los neurotransmisores, aunque hasta ahora no existe literatura al respecto. Al conocer mejor la influencia del sistema nervioso en el desarrollo, la maduración y el control de las funciones de los linfocitos T así como en las funciones de sus nodrizas, se van a conocer mejor las bases moleculares de la tolerancia inmunológica y se podrán explorar terapéuticas novedosas anti-auto-inmunidad.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo y la parte experimental que lo sostiene (la cual será objeto de una comunicación posterior), se desarrollaron gracias a la ayuda proporcionada al proyecto IN-203508 por la Dirección General de Apoyo al Personal Académico (DGAPA) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

LA BIBLIOGRAFÍA

1. Lu LF, Rudensky A. Molecular orchestration of differentiation and function of regulatory T cells. *Genes Dev* 2009, 23: 1270-82.
2. Bird L. Open sesame! Thymic entry commands revealed. *Nature Review Immunol* 2009, 9: 305.
3. Bodey B, Bodey B Jr., Siegel SE, Kaiser HE. Involution of the mammalian thymus, one of the leading regulators of aging. *In vivo* 1997, 11: 421-40.
4. Greenberg LJ, Yunis EJ. Immunological control of aging: a possible primary event. *Gerontologia* 1972, 18: 247-66.
5. Hansenne I. Thymic transcription of neurohypophysial and insulin-related genes : impact upon T-cell differentiation and self-tolerance. *J Neuroendocrinology* 2005, 17: 321-7.
6. Jutel M, Akdis CA. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2008, 94: 158-77.
7. Guidos C. Thymus and T-lymphocyte development: what is new in the 21st century? *Immunological Reviews* 2006, 209: 5-9.
8. Boonmars T, Wu Z, Nagano I, Nakada T, Takahashi Y. Differences and similarities of nurse cells in cysts of *Trichinella spiralis* and *T. pseudospiralis*. *J Helminthol* 2004, 78: 7-16.
9. Palis J. Developmental biology: no red cells is an island. *Nature* 2004, 432: 964-5.
10. Ochi T, Yoshikawa H, Toyosaki-Maeda T, Lipsky PE. Mesenchymal stromal cells. Nurse-like cells reside in the sinovial tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2007, 9: 201-6.
11. Cordes U, Pedersen M, Bastholm L, Nielsen M, Werdelin O. Murine thymic nurse cells express ICAM-1 on caveolar and vacuolar membranes. *Scand J Immunol* 1997, 46: 344-8.
12. Hansenne I, Louis C, Martens H, Dorban G, Charlet-Renard C, Peterson P, Geenen V. Aire and Foxp3 expression in a particular microenvironment for T cell differentiation. *Neuroimmunomodulation* 2009, 16: 35-44.
13. Boyd RL, Oberhyer G, Hala K, Wick G. Obese strain (OS) chickens

with spontaneous autoimmune thyroiditis have a deficiency in thymic nurse cells. *J Immunol* 1984, 132: 718-24.

14. Wekerle H, Ketelsen UP, Ernst M. Thymic nurse cells. *J Exp Med* 1980, 151: 925-44.
15. Lahoud M, Vremer D, Boyd RL, Shortman K. Characterization of thymic nurse-cell lymphocytes, using an improved procedure for nurse-cell isolation. *Developm Immunol* 1993, 3: 103-12.
16. Oliveira-dos-Santos AJ, Rieker-Geley T, Recheis H, Wick G. Murine thymic nurse cells and rosettes : analysis of adhesion molecule expression using confocal microscopy and a simplified enrichment method. *J Histochem Cytochem* 1997, 45: 1293-7.
17. Pezzano M, Samms M, Martínez M, Guyden J. Questionable thymic nurse cell. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001, 65: 390-403.
18. Vliet E, Melis M, van Ewijk W. Immunohistology of the thymic nurse cells. *Cell Immunol* 1984, 87: 101-9.
19. Martinez M, Samms M, Hendrix TM, Adeosun O, Pezzano M, Guyden JC. Thymic nurse cell multicellular complexes in HY-TCR transgenic mice demonstrate their association with MHC restriction. *Exp Biol Med* 2007, 232: 780-8.
20. Pezzano M, Li Y, Philp D, Omene C, Cantey M, Saunders G, Guyden JC. Thymic nurse cell rescue of early CD4⁺ CD8⁺ thymocytes from apoptosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1995, 41: 1099-111.
21. Pezzano M, Philp D, Stephenson S, Li Y, Reid V, Maitta R, Guyden JC. Positive selection by thymic nurse cells requires IL-1b and is associated with an increased Bcl-2 expression. *Cell Immunol* 1996, 169: 174-84.
22. Rieker T, Penninger J, Romani N, Wick G. Chicken thymic nurse cells: an overview. *Developm Comparat Immunol* 1995, 19: 281-9.
23. Webb O, Kelly F, Benitez J, Li J, Parker M, Martínez M, Samms M, Blake A, Pezzano M, Guyden JC. The identification of thymic nurse cells in vivo and the role of cytoskeletal proteins in thymocyte internalization. *Cell Immunol* 2004, 228: 119-29.
24. Wakimoto T, Tomisaka R, Nishikawa Y, Sato H, Yoshino T, Takahashi K. Identification and characterization of human thymic cortical dendritic macrophages that may act as professional scavengers of apoptotic thymocytes. *Immunobiology* 2008, 213: 837-47.
25. Steinman L. Elaborate interactions between immune and nervous systems. *Nature immunol* 2004, 5: 575-81.
26. Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Dopamine, vesicular transporters and dopamine receptor expression and localization in rat thymus and spleen. *J Neuroimmunol* 2009, 206: 5-13.
27. Leposavic G, Pilipovic I, Radojevic K, Pesic V, Perisic M, Kosec D. Catecholamines as immunomodulators: a role for adrenoceptor-mediated mechanisms in fine tuning of T-cell development. *Autonomic neurosci, basic & clin* 2008, 144: 1-12.
28. Levite M. Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2008, 8: 460-71.
29. Tan YV, Abad C, Lopez R, Dong H, Liu S, Lee A, Gomariz RP, Leceta J, Waschek JA. Pituitary adenyl cyclase-activating polypeptide is an intrinsic regulator of Treg abundance and protects against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Soc Natl Acad Sci* 2009, 106: 2012-7.